

Suplemento de ciencias de **Página/12**
Año 20 / Nº 1027 21 . 11 . 2009

d.Alterleib

SALUD: UNA FIEBRE REPENTINA Y PERNICIOSA, UN VIRUS Y UN MOSQUITO

Esperando el dengue nuestro de cada verano



Es de esperar que pronto golpee otra vez. Al llegar las temperaturas cálidas y las lluvias de verano, las larvas del mosquito que transporta el virus nadarán nuevamente en las aguas limpias y olvidadas. Historia de una endemia que parece ¿imposible? erradicar.

dengue

Esperando el dengue...

POR RAUL A. ALZOGARAY

La fiebre amarilla llegó a la ciudad de Buenos Aires en enero de 1871 y se expandió rápidamente por San Telmo, Monserrat y los alrededores del Riachuelo.

Los enfermos tenían dolor de cabeza, escalofríos y un debilitamiento general. Algunos se recuperaban por completo, otros empeoraban. Se ponían amarillos, sufrían hemorragias, emitían vómitos oscuros y morían. Asustados por estos síntomas, muchos vecinos se fueron de la ciudad.

En pocos meses murieron más de 13.000 porteños. Como el Cementerio del Sur (hoy plaza Ameghino) no dio abasto, el gobierno inauguró otro en la Chacarita de los Colegiales, lugar de esparcimiento de los alumnos del Colegio San Carlos.

En aquella época se creía que la fiebre amarilla era producida por las emanaciones de las aguas estancadas. Unos años después se demostró que se debía a un virus que ingresaba en las personas a través de la picadura del *Aedes aegypti*, un mosquito que también resultó transmisor del virus del dengue.

Después de 1871, ya no hubo fiebre amarilla en Argentina. En 1916 se interrumpieron los brotes de dengue, y en la década de 1960 se logró erradicar al *Ae. aegypti*. Durante un tiempo, estos problemas sanitarios fueron cosa del pasado, pero antes del fin de siglo las cosas cambiaron.

Primero volvió el mosquito, después el dengue. Con el correr de los años, la cantidad de enfermos y el territorio afectado fueron en aumento. En los primeros meses de 2009 afectó a más de 25.000 personas y produjo varias muertes.

Es muy probable que el dengue vuelva en el próximo verano, pero es difícil predecir si su impacto será mayor o menor que en los años anteriores.

EL REPENTINO ATAQUE DE UN ESPIRITU MALVADO

La más antigua descripción de una enfermedad que casi con seguridad era dengue se encuentra en una enciclopedia china del año 992 a.C. También pudo ser dengue la dolencia que en el siglo XVII aparecía de repente y dejaba postrados a los habitantes de Panamá y otras partes del continente americano.

Cuando en una región aparecen más casos de una enfermedad que lo habitual, se dice que está ocurriendo una epidemia. Las primeras epidemias confirmadas de dengue ocurrieron entre 1779 y 1780 en las ciudades de Filadelfia, Cairo y Batavia (hoy Jakarta).

Hasta comienzos del siglo XIX, las epidemias de dengue eran poco frecuentes (ocurría una cada varias décadas) y afectaban regiones más o menos aisladas de Asia, Africa y América del Norte. En las décadas siguientes, los barcos comerciales y el tráfico de esclavos lo dispersaron involuntariamente hasta lugares donde nunca había estado.

La palabra dengue deriva de la frase swahili *kidenga pepo*, que significa "ataque repentino causado por un espíritu malvado" (el swahili es un idioma de varios pueblos del este africano). Los esclavos introdujeron esta denominación en la zona del Caribe. Con el tiempo, el *denga* fue reemplazado por dengue, palabra española que designa la falta de naturalidad en los movimientos (quizá porque los enfermos andaban tiesos a causa de los dolores en las articulaciones).

En 1881, el médico Carlos Finlay propuso que el mosquito *Ae. aegypti* transmitía la fiebre amarilla cuando picaba a la gente. En los años siguientes, otros investigadores demostraron que tenía razón, y confirmaron que ese mosquito también transmitía el dengue.

EL MOSQUITO

El *Ae. aegypti* es un mosquito oscuro, con un dibujo blanco en forma de lira en el tórax, y bandas blancas y negras en las patas. Originario de Africa o Asia, hoy vive en todas las regiones tropicales y subtropicales del planeta. En Argentina habita desde la frontera norte hasta las provincias de Mendoza, La Pampa y Buenos Aires.

Como todos los mosquitos, los *Ae. aegypti* nacen de un huevo, viven un tiempo como larvas acuáticas y se transforman en adultos con alas. Los machos adultos se alimentan de jugos vegetales. Las hembras sólo beben sangre (prefieren la humana). Pican durante el día, especialmente a la mañana temprano y al atardecer. Nunca se alejan de las casas.



AEDES AEGYPTI, UN MOSQUITO QUE TAMBIEN RESULTO TRANSMISOR DEL VIRUS DEL DENGUE.

Cuando están listas para depositar los huevos, las hembras se acercan a pequeños recipientes artificiales que contienen agua limpia (generalmente de lluvia). Entonces adhieren los huevos a la pared del recipiente, justo en el borde del agua. Unos días después nacen las larvas, que viven en el medio acuático hasta que se transforman en adultos.

En los alrededores de una casa puede haber muchos lugares aptos para que estos mosquitos depositen sus huevos: floreros, latas, frascos, botellas, canaletas, palanganas, baldes, bebederos, tanques, barriles, neumáticos, juguetes.

También hay muchos sitios así en los depósitos de chatarra, los desarmaderos de autos y los basureros. Los floreros de los cementerios son criaderos ideales para las larvas. Otras veces, las hembras eligen el agua acumulada en los huecos de los árboles o en el espacio entre el tallo y las hojas de ciertas plantas.

Para disminuir la cantidad de mosquitos hay que eliminar todos estos lugares, porque los huevos de *Ae. aegypti* resisten muy bien la desecación y se mantienen viables hasta un año en ausencia de humedad. Si uno se limita a sacar el agua de los recipientes, pero los deja donde estaban, la siguiente lluvia proporcionará las condiciones favorables para el nacimiento de las larvas.

En los primeros meses de 2009 afectó a más de 25.000 personas y produjo varias muertes.

EL OTRO MOSQUITO

Existen otros mosquitos que transmiten el dengue. El más difundido es *Ae. albopictus*. Se parece mucho al *Ae. aegypti*, pero en el tórax tiene una raya blanca en vez de una lira.

Oriundo de Asia, a mediados de la década de 1980 llegó a Houston (Texas) en un cargamento de neumáticos usados proveniente de Japón. En poco tiempo invadió al menos 16 estados norteamericanos.

En 1998 lo detectaron por primera vez en Argentina, en dos localidades misioneras cerca de la frontera con Brasil y en el aeropuerto de San Salvador de Jujuy. Ultimamente no se encontró ningún ejemplar de este mosquito en nuestro país, pero en 2003 lo descubrieron en Uruguay, señal de que está colonizando nuevos territorios.

EL VIRUS

Aunque están formados por proteínas y contienen material genético, los virus no son seres vivos, porque no se pueden reproducir por sus propios medios. Para fabricar copias de sí mismos, introducen su material genético en una célula y usan la maquinaria bioquímica y la materia prima que ésta les provee.

A comienzos del siglo XX se demostró que el dengue era producido por un virus. Treinta años después se logró aislarlo e identificarlo. Desde entonces se descubrió que existen cuatro variedades del virus y cientos de subvariedades. Todas producen la enfermedad.

El virus del dengue es un pariente cercano de los que causan la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa y la fiebre del oeste del Nilo (todos transmitidos por mosquitos).

Los mosquitos ingieren el virus junto con la sangre de las personas enfermas. Luego el virus invade las células del mosquito y se acumula en sus glándulas salivales. Cuando el mosquito pica a otra persona, le inyecta la saliva y el virus.

LA ENFERMEDAD

El dengue es la más común de las enfermedades virales que los insectos transmiten a los humanos y puede asumir dos formas: la clásica y la hemorrágica (o grave).

El dengue clásico hace subir la temperatura en forma repentina y causa un dolor de cabeza constante. Aparecen manchas en la piel, vómitos, dolor abdominal y hemorragias. También duelen los ojos, los músculos y las articulaciones. Sigue una debilidad general que dura varias semanas y luego una recuperación completa.

El dengue hemorrágico comienza con los mismos síntomas que el clásico, pero las hemorragias espontáneas empeoran y falla la circulación de la sangre. El pulso se vuelve muy débil; la presión arterial, muy baja. Cuanto más se tarda en tratar al paciente, mayor es la probabilidad de que muera.

En el mundo ocurren 50 millones de casos anuales de dengue clásico y 500.000 de dengue hemorrágico con hospitalización (el 5 por ciento resulta fatal).

No hay vacuna para prevenirlo ni remedios para curarlo. El mejor tratamiento es evitar la deshidratación. Los dolores se alivian con paracetamol o acetaminofeno, pero hay que evitar los analgésicos que contienen acetilsalicilatos (por ejemplo, la aspirina), porque favorecen las hemorragias.

Hasta ahora, la única manera disponible de interrumpir la transmisión del dengue es disminuir al máximo los posibles criaderos de larvas, aplicar insecticidas y usar repelentes y mosquiteros.

REGRESO SIN GLORIA

Con la aparición de los aviones, el dengue se terminó de diseminar por todas las regiones tropicales y subtropicales del planeta. Durante la Segunda Guerra Mundial, el problema se agravó en el frente del Pacífico. Los mosquitos se movilizaron junto con las tropas; el material de guerra abandonado y el almacenamiento de agua en los hogares (cuando se interrumpía el suministro urbano) multiplicaron los lugares favorables para el desarrollo de las larvas; la mala alimentación y el estrés bajaron las defensas naturales de la gente.

A mediados del siglo XX, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) lanzó una campaña internacional que se prolongó varios años y logró erradicar el *Ae. aegypti* de 19 países americanos. Argentina fue declarada libre del mosquito en 1963.

Cuando la campaña de la OPS terminó, el problema dejó de tener importancia política y cayó en el olvido. El aumento de la población humana, el crecimiento no organizado de las ciudades, el comercio, el turismo y el cambio climático facilitaron un regreso del dengue que los países latinoamericanos no previeron ni estaban en condiciones de enfrentar.

El mosquito volvió y en poco tiempo ocupó el mismo territorio que abarcaba a mediados de los años '40. En 1986 reapareció en el norte argentino y en menos de una década llegó a la Capital Federal. El dengue lo siguió de cerca.

Después de 82 años sin dengue en Argentina, en 1998 hubo una epidemia en Salta. Casi todos los veranos siguientes ocurrieron nuevos brotes. El peor de todos fue a comienzos de este año.

VERANO DEL 2009

Los primeros casos se manifestaron en enero y fueron importados (personas que habían viajado a pasar las fiestas en Bolivia o Paraguay y volvieron infectadas). Enseguida aparecieron casos autóctonos (personas que últimamente no habían viajado a zonas con dengue). Los *Ae. aegypti* locales habían entrado en acción.

Las regiones más afectadas fueron la provincia del Chaco y las ciudades de Tartagal y Orán (Salta). En el Chaco se infectaron casi todos los habitantes de varios pueblos y ciudades. En Tartagal, un aluvión que destruyó parte de la ciudad agravó la situación (ya en 2006, en ese mismo lugar, había pasado lo mismo: un aluvión seguido por un brote de dengue).

Durante la epidemia de 2009 se observaron cosas que no habían pasado en los años anteriores: la enfermedad afectó más provincias que nunca, hubo dengue autóctono en la Capital Federal y sus alrededores, y murieron varias personas (cinco, según el Ministerio de Salud de la Nación).

En la ciudad de Buenos Aires, el Hospital Muñiz confirmó alrededor de 300 casos de dengue (datos parciales). La mitad eran autóctonos y correspondían a vecinos de los partidos de La Matanza y Tres de Febrero, y de los barrios porteños de Liniers, Villa Luro, Mataderos, Villa Lugano y Villa del Parque, entre otros.

LO QUE VENDRA

Desde que volvió a la Argentina, el dengue ha producido los descalabros que siempre se manifiestan aquí en situaciones extremas: renuncias de funcionarios públicos, declaraciones oficiales contradictorias, acusaciones recíprocas, aplicación de medidas inapropiadas para resolver el problema, diagnósticos médicos equivocados, tardíos reconocimientos de errores y la infaltable suba en el precio de ciertas mercaderías (en este caso, los repelentes de insectos). También se han hecho cosas para disminuir el impacto de la enfermedad, pero es evidente que no fue suficiente, porque el problema fue empeorando con el paso de los años.

Para Alfredo Seijo, jefe del Servicio de Zoonosis del Hospital Muñiz, "[las acciones realizadas para controlar el dengue] no son adecuadas técnicamente o bien no hubo políticas sanitarias con la fuerza y el convencimiento necesarios para implementarlas (o ambas)".

En agosto pasado, el Ministerio de Salud Pública de la Nación lanzó el Programa Nacional de Prevención y Control del Dengue y la Fiebre Amarilla. El ministro Juan Luis Manzur declaró hace poco que para enfrentar al dengue "ahora sabemos qué hacer. Somos prudentes, nos estamos preparando con todo". Manzur expresó su esperanza de que en 2010 tengamos "un verano con un impacto del dengue mucho menor del que tuvimos a principio de año".

Que así sea.

EXACTAMENTE
Año 15 Nº 43,
septiembre 2009



Bueno, es bastante complicado escribir sobre una publicación periódica como *Exactamente*, la revista de divulgación científica de la Facultad de Ciencias Exactas, cuando mantiene su excelencia y sólo cambian los temas o los artículos. Es difícil resistirse a la enumeración: una entrada sobre el dengue, que está próximo a volver; un primer plato consistente en una entrevista a Alberto Rex González, un segundo plato sobre la Cordillera de los Andes y su historia geológica, todo acompañado por un licuado de planetas extrasolares. Y, de postre, una construcción de importancia, a saber, un *dossier* sobre Darwin, necesario y previsible: el año de homenaje a Darwin está por terminar. Con una cierta saturación, digamos, pero bueno. Darwin se lo merece. Y nada más por ahora. Veremos qué invento hay para decir cuando salga el próximo número.

LEONARDO MOLEDO
leonardomoledo.blogspot.com

AGENDA CIENTIFICA

JORNADAS DE ECONOMIA ECOLOGICA EN LA UNGS
La Universidad Nacional de General Sarmiento (UNGS) anuncia que entre el 26 y el 28 de noviembre se realizarán, en el campus de la universidad, las Cuartas Jornadas de la Asociación argentino-uruguaya de economía ecológica (Asauee) bajo el título "Nuevos escenarios globales y alternativas para un desarrollo local sostenible. La economía ecológica como oportunidad", con talleres, conferencias plenarias y mesas redondas sobre políticas públicas y planificación ambiental; uso y valoración de los recursos naturales; indicadores de sustentabilidad ambiental; los medios y el ambiente y agroecología.
La conferencia inaugural "Los conflictos ecológicos distributivos y los lenguajes de valoración" estará a cargo de Joan Martínez Alier, de la Universidad Autónoma de Barcelona, y se desarrollará el viernes 27 de 10 a 11, en Juan M. Gutiérrez 1150, Los Polvorines, provincia de Buenos Aires. Las Jornadas contarán con tres conferencias magistrales a cargo de Aldo Ferrer, de la Universidad de Buenos Aires; Walter Pengue, investigador docente de la UNGS y presidente de Asauee, y de Peter May, presidente de la Sociedad Internacional de Economía Ecológica. Más información: www.ungs.edu.ar/ecoeco.

futuro@pagina12.com.ar

Por qué no hay vacunas y por qué habrá

Por las características del dengue, una solución a medias sería mucho peor que la enfermedad. Sólo una tetravalente resolvería prácticamente el problema, y se la está buscando desde la década del 80. Actualmente hay dos fuertes candidatas.

POR MARCELO RODRIGUEZ

Fabricar vacunas contra el dengue es una tarea que tiene (¿tuvo?) sus complicaciones.

La principal de ellas es la característica de la enfermedad, que en general no asume formas graves en la primera infección, pero sí en las sucesivas reinfecciones con serotipos diferentes del virus. El riesgo de dengue hemorrágico, que es la forma potencialmente mortal del dengue, aparece una vez que la persona ya ha tenido dengue al menos una vez antes.

Los anticuerpos producidos por una primera infección protegen de por vida contra el mismo serotipo –"serotipo autólogo"–, pero ante uno diferente –"heterólogo"– aparentemente se generan complejos de interacción que facilitan el acceso del "intruso" a las células, y activan a ciertos linfocitos T para que produzcan *citoquinas* y otros mediadores químicos que inducirán un aumento de la permeabilidad vascular, escapes de plasma de los vasos sanguíneos y problemas en la coagulación de la sangre, y con esto, la forma grave de la enfermedad.

El caso es que lo mismo podría sucederle a quien se infectara después de haber recibido una vacuna –hablamos por ahora en términos hipotéticos– contra algún otro serotipo del virus, que al fin y al cabo genera anticuerpos, de la misma forma que si la persona hubiese tenido la enfermedad. Por eso, una posible vacuna que no protegiera al organismo contra todos los serotipos virales del dengue sería peor remedio que la enfermedad: aumentaría el riesgo de que la persona sufriera dengue hemorrágico a la primera picadura, cosa que no ocurriría si la persona no hubiese sido inoculada con esa (por ahora, hipotética) vacuna.

Hay cuatro serotipos del virus dengue: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. Todos están presentes en el área tropical del continente, todos encuentran su perfecto hábitat en las entrañas del mosquito *Aedes aegypti*, y todos tienen la misma potencialidad de producir la enfermedad en los seres humanos, tanto las formas leves como las graves. Una vacuna contra el dengue debería ser, por lo tanto, tetravalente.

EL INTRUSO

Los virus del dengue son virus de ARN, aunque tal vez no tenga demasiada significación particular el hecho de que estos organismos parásitos no tengan su material genético en forma de ADN sino en una molécula de cadena simple.

En realidad el virus no es mucho más que esa hebra de ARN recubierta por una proteína. En su laboratorio del Instituto Leloir de Buenos Aires, la investigadora Andrea Gamarnik descubrió que para entrar en las células humanas la cadena de ARN del virus del dengue adquiere una forma circular. Cuando eso sucede, se activa el mecanismo genético que interactúa con la polimerasa de la célula y hace que, en lugar de replicarse el ARN de la célula, comience a replicarse el del virus.

Son justamente las bases de ambos extremos del ARN las que se unen para darle al virus, una vez en el interior del citoplasma, esa capacidad de poner a la célula bajo su gobierno y hacer que ésta se convierta en una máquina de reproducir virus.

EL MECANISMO ES CLAVE PARA CONOCER CUAL ES LA PARTE DEL VIRUS QUE TIENE ESA CAPACIDAD REPRODUCTIVA.

El mecanismo es clave porque, al conocerse cuál es la parte del virus que le confiere esa capacidad reproductiva, puede saberse entonces cómo modificarlo para tener otros virus del dengue que, puestos en el organismo, activen al sistema inmunológico para que produzca anticuerpos que le den inmunidad. De hecho, cuando una persona se infecta con el dengue eso sucede, pero la capacidad reproductiva del intruso puede ser más fuerte, y eso provoca la enfermedad.

Al inocular virus más débiles (atenuados), sin capacidad de reproducción, el organismo puede producir los anticuerpos necesarios pero sin el riesgo de que el virus gane la batalla. Es el principio racional de funcionamiento de las vacunas.

LAS CANDIDATAS

Las vacunas contra el dengue se están buscando desde la década del 80. Los mecanismos con que se lo intentó fueron varios, y las pruebas, muy arduas. Por el problema mencionado de la necesidad de que cubra los cuatro serotipos, fue necesario trabajar con cada uno de ellos para lograr formas de atenuación al azar y por técnicas de *screening*, ya que los mecanismos específicos por los cuales se replica se conocieron recientemente.

Hoy existe alrededor de una decena de candidatas en danza, pero la Iniciativa para la Vacuna Pediátrica del Dengue, avalada por el Instituto de Investigación en Vacunas de la OMS, les reconoce las mayores chances a dos de ellas, y de hecho son las que están en etapas más avanzadas de investigación clínica. Ambas son vacunas tetravalentes en base a virus atenuados.

Una de ellas está siendo desarrollada por el laboratorio francés Sanofi Pasteur en colaboración con la Universidad de Mahidol, en Tailandia. Es en ese país del sudeste asiático donde se iniciaron en febrero las pruebas clínicas de eficacia y seguridad de esta vacuna, que generó un clima muy auspicioso en la última Cumbre Mundial del Dengue (NITD), hecha en Manila entre agosto y septiembre pasados.

Esta vacuna es literalmente una "quimera", ya que con esta palabra se conoce al tipo de virus vivo atenuado que se utiliza. No contiene cuatro serotipos, sino que se trata de un virus artificial que combina características genéticas de los cuatro serotipos existentes.

Las pruebas con esta quimera ingresan en su etapa más difícil, porque en caso de que arroje resultados aceptables de eficacia y seguridad, será necesario confirmar mediante estudios multicéntricos (es decir, realizados en varios lugares del mundo) que esas características sean uniformes en toda la población mundial en riesgo potencial, cualquiera sea el tipo predominante del virus que desencadene una determinada epidemia de dengue.

Cada vez es más difícil que los científicos quieran aventurar plazos, aunque en el mundo de las finanzas es imprescindible dar plazos. Las versiones más optimistas surgidas de la Cumbre en Filipinas indicaron que para 2011 o 2012 ya estaría disponible la vacuna contra el dengue.

Otro de los laboratorios que cuentan con un proyecto avanzado de vacuna tetravalente en fase II de investigación clínica es GSK, que acaba de firmar con el Fiocruz de Brasil un acuerdo para desarrollar y fabricar en este país latinoamericano vacunas contra el dengue combinadas con las del neumococo, una bacteria que causa meningitis, encefalitis, otitis, neumonías y otras infecciones respiratorias, y cuyas vacunas actuales son todavía demasiado caras como para ser suministradas a toda la población que la necesita.

De hecho éste parece ser un punto central una vez que se demuestre la eficacia de las vacunas que hoy están en desarrollo: si cuestan entre 50 y 100 dólares la dosis, como suele pasar con cada nueva vacuna que sale al mercado, la solución que la vacuna podría representar para el problema del dengue será solamente teórica.

> Hay cuatro serotipos del virus dengue: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4, todos presentes en el área tropical del continente. Todos encuentran su hábitat en las entrañas del mosquito *Aedes aegypti*.